

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 septembre 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/085292 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
G01N 33/574, C07K 16/40

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/050132

(22) Date de dépôt international : 1 mars 2005 (01.03.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0450426 3 mars 2004 (03.03.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
BIOMERIEUX [FR/FR]; Chemin de l'Orme, F-69280 Marcy l'Etoile (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
BUSSERET-MICHEL, Sandrine [FR/FR]; 16, rue Pierre Blanc, F-69001 Lyon (FR). **JOLIVET-REYNAUD, Colette** [FR/FR]; 29, route Nationale, F-69720 Saint Bonnet de Mure (FR).

(74) Mandataire : **BITAUD, Valérie**; BioMérieux, Chemin de l'Orme, F-69280 Marcy l'Etoile (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avec la partie réservée au listage des séquences de la description publiée séparément sous forme électronique et disponible sur demande auprès du Bureau international

[Suite sur la page suivante]

(54) Titre: METHOD FOR DETECTING THE ACTIVATABLE FREE FORM OF PSA AND THE USE THEREOF FOR DIAGNOSING BENIGN PATHOLOGIES OF THE PROSTATE AND ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE

(54) Titre : PROCEDE DE DETECTION DE LA FORME LIBRE ACTIVABLE DU PSA ET SON UTILISATION POUR LE DIAGNOSTIC DES PATHOLOGIES BENIGNES DE LA PROSTATE ET DE L'ADENOCARCINOME DE LA PROSTATE

(57) Abstract: The invention relates to an *in vitro* diagnostic method for diagnosing a benign pathology of the prostate or an adenocarcinoma of the prostate characterized by comprising a step for detecting the activatable free form of PSA in a biological sample from a patient suspected of having developed a benign pathology of the prostate or an adenocarcinoma of the prostate. This diagnostic method can be carried out by the following steps consisting of: i) bringing a binding partner capable of specifically binding to the activatable free PSA in contact with a biological sample from a patient suspected of having developed a benign pathology of the prostate or an adenocarcinoma of the prostate; ii) detecting the capture of the activatable free form of PSA by said binding partner; iii) calculating the ratio between the quantity of the activatable free form of PSA detected in step ii) and the quantity of a form of PSA other than the activatable free form present in a sample of the same type taken from the same subject, and; iv) determining if the patients are affected by an adenocarcinoma of the prostate or by a benign pathology of the prostate by comparing the value of the ratio determined in step iii) with a predetermined threshold value selected according to the type of ratio used and representative of the detection limit of each pathology.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de diagnostic *in vitro* d'une pathologie bénigne de la prostate ou d'un adénocarcinome de la prostate, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape de détection, dans un échantillon biologique issu d'un patient suspecté d'être atteint d'une pathologie bénigne de la prostate ou d'un adénocarcinome de la prostate, de la forme libre de PSA activable. Ce procédé de diagnostic peut être mis en œuvre par les étapes consistant à : i) mettre en contact un partenaire de liaison capable de se lier spécifiquement au PSA libre activable avec un échantillon biologique issu d'un patient suspecté d'être atteint d'une pathologie bénigne de la prostate ou d'un adénocarcinome de la prostate, ii) mettre en évidence la capture de la forme libre activable du PSA par ledit partenaire de liaison, iii) calculer le rapport entre la quantité de forme libre activable de PSA détectée dans l'étape ii) et la quantité d'une forme de PSA autre que la forme libre activable, présente dans un échantillon de même nature prélevé chez le même sujet, et iv) déterminer si les patients sont affectés par un adénocarcinome de la prostate ou par une pathologie bénigne de la prostate en comparant la valeur du rapport déterminé dans l'étape iii) à une valeur-seuil prédéterminée, choisie selon le type de rapport utilisé et représentative de la limite de détection de chaque pathologie.

WO 2005/085292 A3



(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 9 février 2006

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/574 C07K16/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/77180 A (BIOMERIEUX) 18 October 2001 (2001-10-18) cited in the application page 15, line 10 – line 16 claims 10,14-21 ----- -/-	1-16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2005

Date of mailing of the international search report

02/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giry, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MICHEL S. ET AL.: "Anti-free prostate-specific antigen monoclonal antibody epitopes defined by mimotopes and molecular modeling." CLIN. CHEM., vol. 45, no. 5, May 1999 (1999-05), pages 638-650, XP002175112 cited in the application page 642, column 2 page 644, column 2 tables 1-3,5-7 page 647, column 2, last paragraph - page 649, column 1 -----	1-16
A	WO 00/02052 A (BIOMERIEUX) 13 January 2000 (2000-01-13) cited in the application the whole document -----	1-16
A	WO 01/96876 A (BIOMERIEUX) 20 December 2001 (2001-12-20) the whole document -----	1-16
A	COREY E. ET AL.: "LNCaP produces both putative zymogen and inactive, free form of prostate-specific antigen." THE PROSTATE, vol. 35, 1998, pages 135-143, XP000981985 the whole document -----	1-16
A	LILJA H.: "Biology of prostate-specific antigen." UROLOGY, vol. 62, no. 5, November 2003 (2003-11), pages 27-33, XP002286825 the whole document -----	1-16
T	MICHEL S. ET AL.: "Selective recognition of enzymatically active prostate-specific antigen (PSA) by anti-PSA monoclonal antibodies." J. MOL. RECOGNIT., vol. 18, no. 3, May 2005 (2005-05), pages 225-235, XP009055674 the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/050132

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0177180	A	18-10-2001	AU CA EP FR US	5047001 A 2405637 A1 1272525 A1 2807438 A1 2003153017 A1		23-10-2001 18-10-2001 08-01-2003 12-10-2001 14-08-2003
WO 0002052	A	13-01-2000	AT AU CA DE DE EP FR JP US	214161 T 4623599 A 2336174 A1 69900998 D1 69900998 T2 1095276 A1 2780791 A1 2002519701 T 6929918 B1		15-03-2002 24-01-2000 13-01-2000 11-04-2002 07-11-2002 02-05-2001 07-01-2000 02-07-2002 16-08-2005
WO 0196876	A	20-12-2001	AU EP FR US	6763001 A 1295125 A1 2810114 A1 2004038321 A1		24-12-2001 26-03-2003 14-12-2001 26-02-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/050132

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 G01N33/574 C07K16/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 G01N C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/77180 A (BIOMERIEUX) 18 octobre 2001 (2001-10-18) cité dans la demande page 15, ligne 10 - ligne 16 revendications 10,14-21 ----- -/-	1-16

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/11/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Giry, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/050132

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MICHEL S. ET AL.: "Anti-free prostate-specific antigen monoclonal antibody epitopes defined by mimotopes and molecular modeling." CLIN. CHEM., vol. 45, no. 5, mai 1999 (1999-05), pages 638-650, XP002175112 cité dans la demande page 642, colonne 2 page 644, colonne 2 tableaux 1-3,5-7 page 647, colonne 2, dernier alinéa – page 649, colonne 1 -----	1-16
A	WO 00/02052 A (BIOMERIEUX) 13 janvier 2000 (2000-01-13) cité dans la demande le document en entier -----	1-16
A	WO 01/96876 A (BIOMERIEUX) 20 décembre 2001 (2001-12-20) le document en entier -----	1-16
A	COREY E. ET AL.: "LNCaP produces both putative zymogen and inactive, free form of prostate-specific antigen." THE PROSTATE, vol. 35, 1998, pages 135-143, XP000981985 le document en entier -----	1-16
A	LILJA H.: "Biology of prostate-specific antigen." UROLOGY, vol. 62, no. 5, novembre 2003 (2003-11), pages 27-33, XP002286825 le document en entier -----	1-16
T	MICHEL S. ET AL.: "Selective recognition of enzymatically active prostate-specific antigen (PSA) by anti-PSA monoclonal antibodies." J. MOL. RECOGNIT., vol. 18, no. 3, mai 2005 (2005-05), pages 225-235, XP009055674 le document en entier -----	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/050132

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0177180	A 18-10-2001	AU 5047001 A CA 2405637 A1 EP 1272525 A1 FR 2807438 A1 US 2003153017 A1	23-10-2001 18-10-2001 08-01-2003 12-10-2001 14-08-2003
WO 0002052	A 13-01-2000	AT 214161 T AU 4623599 A CA 2336174 A1 DE 69900998 D1 DE 69900998 T2 EP 1095276 A1 FR 2780791 A1 JP 2002519701 T US 6929918 B1	15-03-2002 24-01-2000 13-01-2000 11-04-2002 07-11-2002 02-05-2001 07-01-2000 02-07-2002 16-08-2005
WO 0196876	A 20-12-2001	AU 6763001 A EP 1295125 A1 FR 2810114 A1 US 2004038321 A1	24-12-2001 26-03-2003 14-12-2001 26-02-2004